

症例報告

Chondrodysplasia punctata : tibia-metacarpal 型と
humero-metacarpal 型の間接型の 1 例

- ¹⁾ 東京女子医科大学 小児科 (主任: 福山幸夫教授)
²⁾ 清水市立病院放射線科 (主任: 西村 玄医長)
³⁾ 埼玉県立小児医療センター遺伝科 (主任: 福嶋義光医長)

コンドウ エリ ヨシダ マコト ヤマウチ サイトウカ ヨコ
 近藤 恵里¹⁾・吉田 真¹⁾ ・山内あけみ¹⁾・斎藤加代子¹⁾
 ニシムラ ゲン フクシマ ヨシミツ フクヤマ ユキオ
 西村 玄²⁾・福嶋 義光¹⁾³⁾ ・福山 幸夫¹⁾

(受付 平成4年8月1日)

A Unusual Case of Chondrodysplasia Punctata: An Intermediate Form between
Tibia-Metacarpal Type and Humero-metacarpal Type

Eri KONDO¹⁾, Makoto YOSHIDA¹⁾, Akemi YAMAUCHI¹⁾, Kayoko SAITO¹⁾,
 Gen NISHIMURA²⁾, Yoshimitsu FUKUSHIMA¹⁾³⁾ and Yukio FUKUYAMA¹⁾

- 1) Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA), Tokyo Women's Medical College
 2) Department of Radiology (Chief: Dr. Gen NISHIMURA), Shimizu City Hospital
 3) Division of Medical Genetics (Chief: Dr. Yoshimitsu FUKUSHIMA), Saitama Children's Medical Center

Chondrodysplasia punctata (CDP) is a heterogeneous group of disorders, characterized by punctate stippled calcifications of the skeleton, and is generally classified into three well known subtypes; rhizomelic, Conradi-Hünermann, and X-linked recessive types, according to the 1985 International Classification of Bone Dysplasia.

Our case is a 5-year-9-month-old boy, born to healthy and non-consanguineous parents, who has a variant of CDP characterized by a flat face, short stature, rhizomelic upper limb shortness, shortening of the proximal phalanges and metacarpals, cervical and lumbar vertebral hypoplasia, and punctate sacral calcifications. This boy also has had Swyer-James syndrome, which is considered to be a coincidental association.

The phenotypic manifestations of this case closely resemble those of CDP tibia-metacarpal (MT) type and CDP humero-metacarpal (HM) type, both of which are new subtypes of CDP recently described by Rittler et al and Borochowitz, respectively.

In this report we have considered the similarities and differences between our case, MT-type and HM-type and conclude that they are phenotypic variations in the same disorder, rather than different diseases.

緒 言

Chondrodysplasia punctata (CDP)は、骨端部の点状石灰化を特徴とする疾患である。古典的には肢根型¹⁾、Conradi-Hünermann型²⁾、X連鎖性劣性型³⁾の3型に分類されていた。1992年国際分類⁴⁾では、1990年、Rittlerらにより初めて記載された

tibia-metacarpal型⁵⁾(以下MT型)が加えられた(表1)。

さらに1991年にはBorochowitzがhumero-metacarpal型⁶⁾(以下HM型)を新しい亜型として報告した。我々は、低身長を主訴として来院したCDPの亜型と思われる1男児例を経験した。

表1 CDPの1992年国際分類⁴⁾

Rhizomelic type	AR
Conradi-Hünemann type	XLD
X-linked recessive type	XLR
Tibia-metacarpal type	Sp
Others ; Zellweger syndrome	
Warfarin embryopathy	
Chromosomal abnormalities	
Fetal alcohol syndrome	

AR: autosomal recessive, XLD: X-linked dominant,
XLR: X-linked recessive, SP: sporadic.

本症例とMT型, HM型は, 互いに類似した所見が多く, これらCDPの新亜型について比較検討し報告する.

症 例

患児: 5歳9カ月, 男児.

主訴: 低身長, および遷延する咳嗽.

家族歴: 父の身長162cm, 母160cm, 骨系統疾患を含め特記すべきことはなかった.

既往歴: 妊娠中に異常なかったが, 母親41歳時の高齢初産のため, 在胎38週, 帝王切開で出生. 出生時体重2,486g(-1.8SD), 身長44.5cm(-2.9SD). 3歳時より, 約-2SDの低身長に対し, 他

院にて経過観察されていた.

現病歴: 約1カ月間遷延する咳嗽のため, 1991年10月16日, 当科外来受診時, 胸部単純X線像にて右上中肺野の透過性亢進を認めた. 咳嗽の加療および, かねてから希望していた低身長の精査のため入院した.

入院時所見: 身長99.5cm(-2.2SD), 体重15.0kg(-1.5SD), 頭囲50.5cm(-0.6SD), 胸囲52.5cm(-1.12SD). 上節下節比は正常. 全身状態良好で, 胸部聴診では正常肺胞音を聴取し, 腹部所見に特記すべきことはなかった. 顔面正中中部平坦, 鼻梁陷凹, 第3級不正咬合を認めた. 短頸があり, 上肢は外反肘で, 上腕は短く相対的に前腕が長い印象があった. 手指は短く, 指間膜, 過凸爪(hyperconvex nail)を認めた. 下肢は扁平足. 大腿部, 下腿部の長さに不均衡な印象はなかった(図1).

検査所見および入院後経過: 血算, 血液生化学的検査にて特記すべきことはなかった.

全身骨X線写真において, 骨年齢4歳6カ月(暦年齢5歳8カ月)であり, 第4, 第5中手骨の短縮, 第2基節骨の短縮, また, 第1中手骨と第1基節骨は円錐骨端を伴う短縮を認めた. さらに

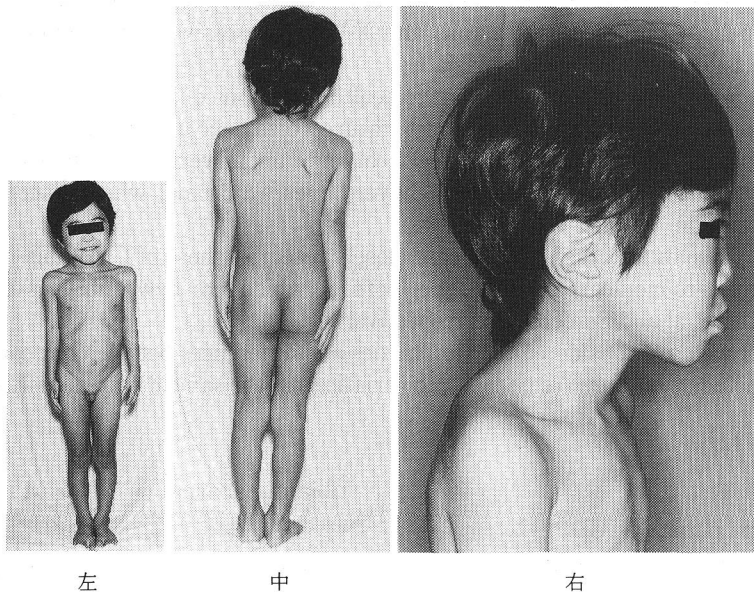


図1 患児5歳9カ月

左: 全身正面像; 短頸, 上腕短縮を認める, 中: 全身背面像, 右: 顔貌側面像; 顔面正中中部平坦, 鼻梁平坦, 第3級不正咬合を認める.

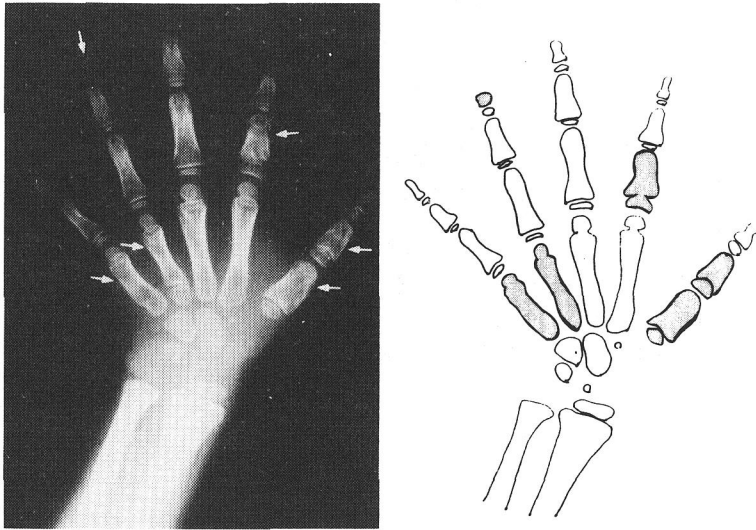
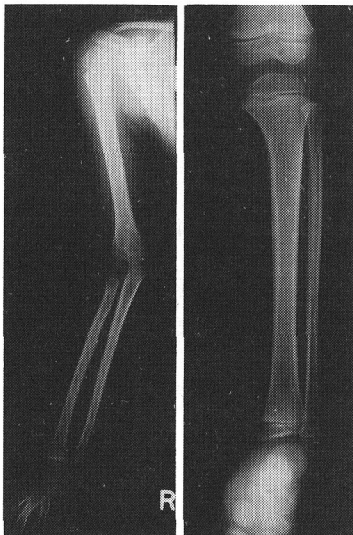


図2 右手単純レントゲン像

骨年齢4歳6カ月（暦年齢5歳9カ月）、第4・5中手骨、第2基節骨の短縮、第1中手骨、第1基節骨の円錐骨端を伴う短縮、第4末節骨の低形成を認める。



左 右

図3 左：上肢単純レントゲン像，右：下腿単純レントゲン像

上腕骨短縮を認める。

第4末節骨の低形成も認めた（図2）。

上肢では、上腕骨長の短縮を認めた。下腿では、脛骨、腓骨とも、特に問題はなかった（図3）。

仙骨部には、わずかな点状石灰化を認めた。脊

椎では、主に、頸椎と腰椎に椎体の骨化不全を認めた。腰椎の部分拡大した写真を示したが、第2から第5腰椎椎体の骨化不全が強く、第4腰椎には coronal creft を認めた（図4）。

頸椎においても、椎体の骨化不全が全体的に強く、この患児には第8頸椎が存在しており、さらに、頸椎後彎を強く呈していた。同部の脊髄MRIを施行したところ、すでに、頸髄をやや圧迫していることがわかった（図5）。

その他、低身長に対しては、尿中成長ホルモン（GH）、血中ソマトメジンCの低下を認めず、各種GH負荷試験では、いずれも正常反応を示し、GH分泌不全は認めなかった。染色体検査は46,XY正常核型であり、'87TKビネー式知能検査にてIQ101と、知能は正常であった。

肺透過性亢進に対する検査としては、胸部単純X線写真にて右上中肺野にX線透過性亢進を認め、葉間線の上方圧排があり、肺血流シンチグラフィ（^{99m}Tc-MAA80）では右上中葉の一部に血流低下を認めた。胸部造影CTスキャンにおいても、同部の透過性亢進があり、さらに、肺動脈造影（DSA）を施行し、右上葉の血管減少を確認した（図6）。

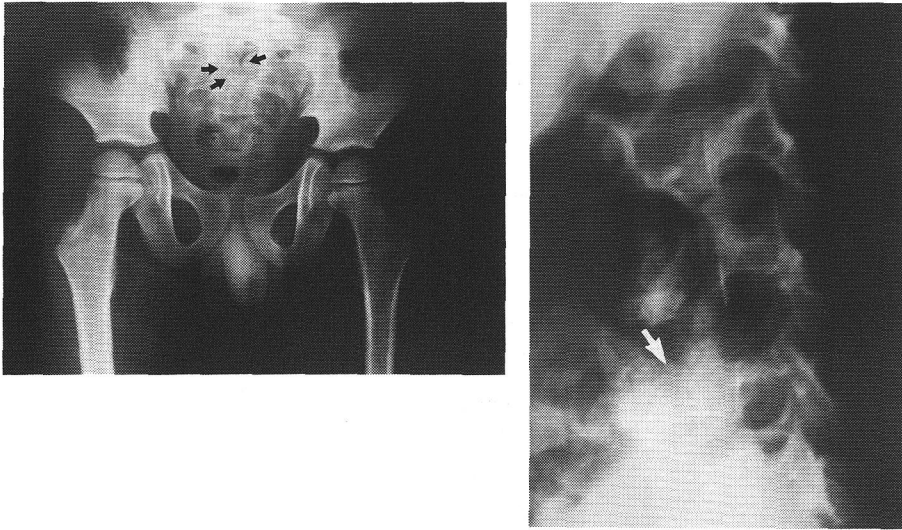


図 4

左：仙骨部単純レントゲン像，わずかな点状石灰化像を認める。
 右：腰椎単純レントゲン像，第2から第5腰椎椎体の骨化不全，第4腰椎の coronal cleft を認める。

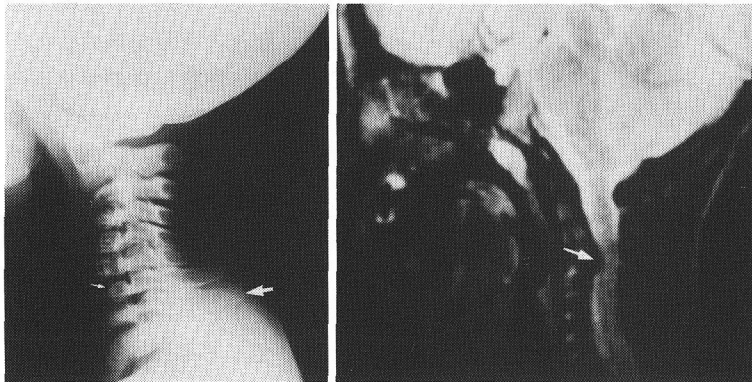


図 5

左：頸椎単純レントゲン像，椎体骨化不全，頸椎後彎が強く，第8頸椎が存在している。
 右：頸髄 MRI 像，頸椎後彎のための頸髄圧迫像を認める。

肺機能検査は正常範囲であった。わずかに遷延する湿性咳嗽に対し，鎮咳剤，去痰剤および気管支拡張剤を投与することにより，約1週間にて咳嗽の消失をみた。

考 察

CDP は，骨端部の点状石灰化を特徴とする疾患であり，四肢の短縮，白内障，魚鱗癬状角化症などを合併する。古典的には肢根型，Conradi-

Hünemann 型，X 連鎖劣性型の 3 型に分類されていたが，1992年国際分類⁴⁾には，1991年，Rittlerら⁵⁾により初めて記載された tibia-metacarpal (MT) 型が新たに加えられた。さらに1991年には Borochowitz⁶⁾は humero-metacarpal (HM) 型を新しい亜型として提唱した。

本症例は，顔面正中部平坦，鼻梁陷凹，第3級不正咬合，外反肘，上腕短縮，短手指などの小奇

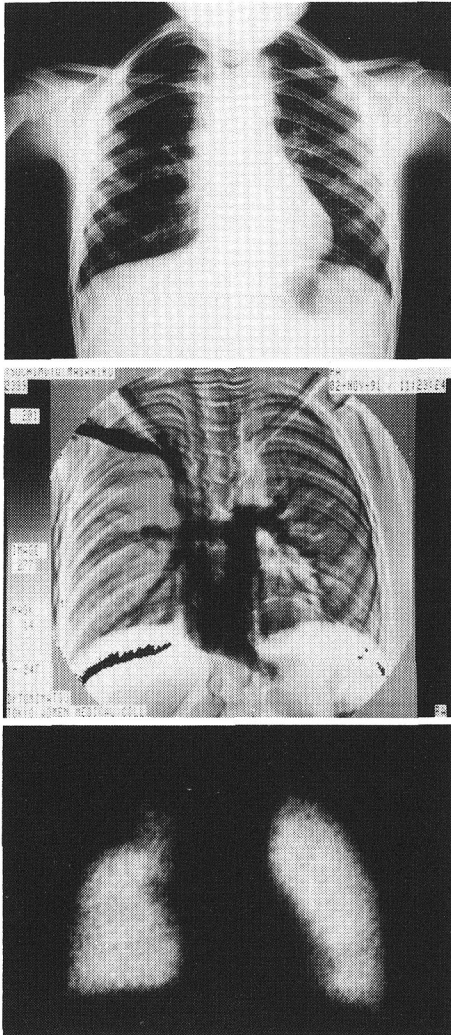


図 6

上：胸部単純レントゲン像。右上中肺野の透過性亢進を認める。

中：肺動脈造影。右上葉の血管減少を認める。

下：肺血流シンチグラフィ（ $^{99m}\text{Tc-MMA80}$ ）。右上中葉の血流低下を認める。

形と低身長を呈した。尿中 GH、また、各種負荷試験において、GH 分泌不全は認められなかった。本症例の放射線学的な特徴は、仙骨部の点状石灰化、頸椎椎体（第 2～6）の骨化不全、第四腰椎の coronal cleft、腰椎椎体（第 2～5）の形成不全、第 1, 4, 5 中手骨短縮、第 1, 2 基節骨の短縮、第 4 末節骨の低形成、上腕骨長の短縮であった。さらに、第 8 頸椎が存在し、頸椎全体の後彎を強

く認めた。

本症例と MT 型、HM 型の臨床的特徴を比較し、表にまとめた（表 2）。MT 型は顔面正中部および鼻の平坦化、四肢短縮、正常発達を特徴とする。HM 型は、顔貌は MT 型に類似するが、左右対称性の上腕短縮を特徴とし、下肢短縮は認めていない。また、Borochowitz の報告例⁶⁾は、2 歳 6 カ月の時点では、低身長は呈していない。本症例は、顔貌⁷⁻⁹⁾および低身長を呈する点では MT 型に類似するが、上腕短縮が明らかである点で、HM 型により類似しているものと思われた。

次に放射線学的所見を比較し表にまとめた（表 3）。MT 型は、新生児期に著明な骨端部点状石灰化と椎体の coronal cleft、椎体低形成があり、手骨においては中手骨の短縮、基節骨の短縮と幅広、および末節骨の低形成を認める。さらに、年長児に著明となる脛骨短縮を特徴とする。HM 型では、点状石灰化、手骨の所見、椎体の coronal cleft の点に関しては、MT 型とほぼ同様であると思われるが、何よりも上腕骨の短縮、幅広を特徴とし、脛骨の短縮は認めていない。本症例を比較した場合、MT 型とは脛骨短縮の認められない点で異なり、HM 型により近似の所見を呈しているが、上腕骨の幅広は目立たなかった点は異なった。MT 型と HM 型の放射線学的特徴を検討すると、MT 型の中には、上腕骨の短縮、すなわち肢根型の上肢短縮を認めているケースもあり、一方、中手骨短縮に関しては、どのケースも一致している事からも、すなわち両者は同一疾患の表現型の差であると考えるのが妥当と思われた。本症例のような両者の中間的な表現型を示す例の存在は、それを支持するものと考えられる。

1982 年、Burck らによって報告され、従来 CDP 中間肢節型（mesomelic type）とされていた例¹⁰⁾も同一疾患の可能性が高く、今回報告した例は、CDP の亜型として、必ずしも希なものではないと考えられる¹¹⁾。上腕骨の短縮が著しい場合は、予後不良の亜型、肢根型（近位肢節型）と誤診される可能性もあるため、この亜型を認識することは重要であり、症例を蓄積することによって、臨床像と長期予後を確立する必要がある。

表2 MT型, HM型および本症例における臨床所見の比較

Features		Type	Tibia-metacarpal	Humero-metacarpal	Present case
	Author		Rittler ⁶⁾	Borochowitz ⁷⁾	
	No. of cases		7 (1990)	1 (1991)	
F a c e	Flat midface		+	?	+
	Flat and short nose		+	+	+
	Retro-or micrognathia		+	+	-
	Class III malocclusion		-	-	+
B o d y	Short stature		+	-	+
	Short neck		+	-	+
	Rhizomelic shortness of upper limbs		±	+	+
	Mildly short fingers		+	+	+
	Abnormal nail		-	+	+
	Short lower limbs		+	-	-
	Joint abnormality		-	-	Cubitus valgus
	Ichthyosis		-	-	-
Mental retardation			-	-	-

表3 MT型, HM型および本症例における放射線学的所見の比較

Features		Type	Tibia-metacarpal	Humero-metacarpal	Present case
<u>Short humerus</u>			±	+(Wide)	+
Short metacarpal bone			+(III, IV)	+(II~V)	+(I, IV, V)
Short proximal phalanx			+(II)(Wide)	-	+(I, II)(Wide)
Hypoplasia of distal phalanx			±	+(III~IV)	+(IV)
Punctate calcifications			+	+	+
Hypoplasia of vertebral body			+	+	+(Thoracic kyphosis)
Coronal cleft of vertebral body			+	+	+
<u>Short tibia</u>			+	-	-

本症例を含めて, MT型, HM型のCDP例は, MT型において繰り返す呼吸器感染の後, 生後3カ月に死亡した1例を除き, すべて順調な発育, 発達を呈しており, 白内障, 魚鱗癬状角化症は認めておらず, これまでのCDPの古典的な型である, 肢根型, Conradi-Hünermann型, X連鎖性劣性型などと比較すれば, 明らかに臨床症状は軽微であると思われる。また, 骨端部点状石灰化は一般に生後2, 3カ月に消失するといわれており, 初診時, 5歳9カ月の本症例では, 仙骨部に点状石灰化のなごりと思われるものをわずかに認めるのみであった。このような例での本疾患の診断に

おいては, 中手骨の所見が重要になってくると思われる。

さらに本症例は, 頸椎椎体骨化不全と頸椎後彎を強く認め, malsegmentationのため第8頸椎が認められた。この頸椎の所見は, 患児の生活上, 頸椎脱臼の可能性も示唆され, 今後, 慎重に経過を追っていかなければならないと考えた。

最後に, 肺の所見についてである。Swyer-James症候群^{12)~15)}とは, 基本的徴候として, 胸部単純X線像における一側性の透過性亢進を認める疾患である。本症例では, 胸部単純X線写真, 肺血流シンチグラフィ, 胸部造影CT, 肺動脈造

影の所見により、各々Swyer-James 症候群に一致する所見を得た。この症候群の原因に関しては、肺動脈低形成などによる先天性と、重症呼吸器感染による後天性の2説が唱えられているが、本症例に関しては、重症呼吸器感染の既往はなく、先天性である可能性の方が高いと考えている。しかし、Swyer-James 症候群と CDP との関係は不明である。

点状石灰化、および種々の骨奇形の表現型の発生機序は、現在のところ明らかではない。本症では、遺伝子レベルの異常により、骨代謝に関わる蛋白質の異常を来し、骨成熟のメカニズムに何等かの障害が生じたため、身体各部の骨に異常所見を呈するという生化学的な成因が存在している可能性がある。実際、Zellweger 症候群やワーファリン中毒胎児のような、代謝異常のメカニズムの明らかになっている場合にも、CDP を呈することがある(表1)。これらの生化学的メカニズムの解明は、今後の課題と考えている。

結 語

1) 低身長、顔面平坦、上腕短縮を呈した1男児例を経験し、chondrodysplasia punctata の一亜型と診断した。

2) 本症例と既に報告されているTibia-Metacarpal型、Humero-Metacarpal型とは、互いに類似した所見が多く、その違いは、同一疾患の表現型の差であると考えられた。

本論文を福山教授25周年記念論文として捧げます。

本論文の要旨は、第32回日本先天異常学会(1992年7月9日：日大会館)で発表した。

文 献

- 1) **Spranger J, Opitz JM, Bidder U**: Heterogeneity of chondrodysplasia punctata. *Humangenetics* 11: 190-212, 1971
- 2) **Maroteaux P**: Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata; a possible X-linked recessive form. *Hum Genet* 82: 167-170, 1989
- 3) **Happle R**: X-linked dominant chondrodys-

- plasia punctata: Review of literature and report of a case. *Hum Genet* 53: 65-73, 1979
- 4) **The International Working Group on Constitutional Diseases of Bone**: International classification of osteochondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 151: 407-415, 1992
 - 5) **Rittler M**: Chondrodysplasia punctata, tibia-metacarpal (MT) type. *Am J Med Genet* 37: 200-208, 1990
 - 6) **Borochowitz Z**: Generalized chondrodysplasia punctata with shortness of humeri and brachymetacarpus; humerometacarpal (HM) type; variation or heterogeneity? *Am J Med Genet* 41: 417-422, 1991
 - 7) **Mckusick VA**: 155050 maxillonasal dysplasia, Binder type [Binder syndrome]. *In Mendelian Inheritance in Man*, 9th ed, p602, The Johns Hopkins University Press, Baltimore • London (1990)
 - 8) **Munro IR, Sinclair W, Rudd N**: Maxillonasal dysplasia (Binder's syndrome). *Plast Reconstr Surg* 63: 657-663, 1979
 - 9) **Olow-Nordenram MAK, Radberg CT**: Maxillonasal dysplasia (Binder syndrome) and associated malformations of cervical spine. *Acta Radiol* 25: 353-360, 1984
 - 10) **Burck U**: Mesomelic dysplasia with punctate epiphyseal calcifications—A new entity of chondrodysplasia punctata? *Eur J Pediatr* 138: 67-72, 1982
 - 11) **Sandomenico C, Sandomenico ML**: Mesomelic dysplasia with "normal or relatively long fibula", slight micrognathia and brachymetatarsals (IV-V) in a six-year-old girl. *Pediatr Radiol* 13: 47-50, 1983
 - 12) 田中順子, 原田徳蔵, 小川 實ほか: Unilateral hyperlucent lung をきたし Swyer-James-Mecleod syndrome と診断した1症例. *小児臨* 36: 597-600, 1983
 - 13) 馬場久美子, 辻 徹, 上中保博ほか: A case of Swyer-James syndrome. *日小児放射線学会誌* 16: 16-17, 1991
 - 14) 吉村正治: Swyer-James 症候群. 『症候群』(現代医療編集委員会編), pp203-205, 現代医療社, 東京 (1979)
 - 15) **Kogutt MS**: Swyer-James syndrome (unilateral hyperlucent lung) in children. *Am J Dis Child* 125: 614-618, 1973